

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

OCTAGAM 100 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIDENMÄÄRÄT

Ihmisen normaali immunoglobuliini (IVIg)* 100 mg/ml

*vastaa kokonaisproteiinimäärää, josta vähintään 95 % on immunoglobuliini G:tä

IgG-alaluokkien jakauma:

IgG₁ noin 60 %

IgG₂ noin 32 %

IgG₃ noin 7 %

IgG₄ noin 1 %

Maksimi IgA-pitoisuus: 400 mikrogrammaa/ml

Kukin 20 ml pullo sisältää 2 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Kukin 50 ml pullo sisältää 5 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Kukin 60 ml pullo sisältää 6 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Kukin 100 ml pullo sisältää 10 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Kukin 200 ml pullo sisältää 20 g ihmisen normaalia immunoglobuliinia.

Valmistettu ihmisluovuttajien plasmasta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Nestemäinen valmiste on kirkasta tai hieman opaaliin vivahtavaa ja väritöntä tai hieman kellertävää. Nestemäisen valmisteen pH-arvo on 4,5–5,0, osmolaliteetti on ≥ 240 mosmol/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Korvaushoito aikuisille sekä lapsille ja nuorille (0–18-vuotiaille):

- Primääri vasta-ainepuutosyndrooma, jossa vasta-ainetuotanto on heikentynyt (ks. kohta 4.4).
- Hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteeri-infektiot potilailla, joilla on krooninen lymfaattinen leukemia ja joilla antibioottiprofylaksi on epäonnistunut.
- Hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteeri-infektiot tasannevaiheen multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla, joilla ei ole saatu vastetta pneumokokkirokotukseen.
- Hypogammaglobulinemia potilailla allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirron (HSCT) jälkeen.
- Synnynnäinen AIDS, johon liittyy toistuvia bakteeri-infektioita.

Immunomodulaatio aikuisille, lapsille ja nuorille (0–18-vuotiaille):

- primääri immuunitrombositopenia (ITP) potilailla, joilla on suuri verenvuotoriski, tai trombositomäärän korjaamiseen ennen leikkausta

- Guillain-Barrén oireyhtymä
- Kawasakin tauti
- Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia. Kokemusta laskimoon annettavien immunoglobuliinien käytöstä lapsille tämän sairauden hoidossa on rajoitetusti.

4.2 Annostus ja antotapa

Korvaushoito on aloitettava ja hoitoa on seurattava immuunipuutoksen hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Annos ja annostus riippuvat käyttöaiheesta.

Korvaushoidossa annosta voidaan joutua säätämään kullekin potilaalle yksilöllisesti farmakokineettisen ja kliinisen vasteen mukaan.

Seuraavat annossuositukset ovat ohjeellisia.

Korvaushoito primääreissä immuunipuutosoireyhtymissä

- Annostus toteutetaan siten, että pienimmät IgG-arvot (ennen seuraavaa infuusiota) olisivat vähintään 5–6 g/l. Tasapaino saavutetaan 3–6 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Suositeltu aloitusannos on 0,4–0,8 g/kg kerta-annoksena, ja sen jälkeen annetaan vähintään 0,2 g/kg joka 3.–4. viikko.
- Minimipitoisuuden 5–6 g/l saavuttamiseen vaadittava annos on 0,2–0,8 g/kg/kuukausi.
- Kun vakaa tila on saavutettu, annosväli on 3–4 viikkoa.
- Minimipitoisuudet on mitattava ja arvioitava infektioiden esiintymisen yhteydessä. Infektioiden määrän pienentämiseksi voi olla tarpeen suurentaa annostusta ja pyrkiä korkeampiin minimipitoisuuksiin.

Hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteeri-infektiot potilailla, joilla on krooninen lymfaattinen leukemia ja joilla antibioottiprofylaksi on epäonnistunut; hypogammaglobulinemia ja toistuvat bakteeri-infektiot tasannevaiheen multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, joilla ei ole saatu vastetta pneumokokkirokotukseen; synnynnäinen AIDS, johon liittyy toistuvia bakteeri-infektioita

- Suositeltu annos on 0,2–0,4 g/kg joka 3.–4. viikko.

Hypogammaglobulinemia potilailla allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirron jälkeen

- Suositeltu annos on 0,2–0,4 g/kg joka 3.–4. viikko. Minimipitoisuudet on pidettävä yli 5 g/l.

Primääri immuunitrombosytopenia (ITP)

Hoitoaikatauluissa on kaksi vaihtoehtoa:

- 0,8–1 g/kg ensimmäisenä päivänä; tämä annos voidaan toistaa kerran kolmen vuorokauden kuluessa.
- 0,4 g/kg annettuna päivittäin 2–5 päivän ajan.
- Hoito voidaan toistaa, jos tauti uusiutuu.

Guillain-Barrén oireyhtymä:

- 0,4 g/kg/pv 5 päivän ajan.

Kawasakin tauti:

- Potilaille annetaan 1,6–2,0 g/kg jaettuina annoksina 2–5 päivän aikana tai kerta-annoksena 2,0 g/kg. Potilaiden tulee saada samanaikaisesti asetyylisalisyylihappoa.

Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia:

- Aloitusannos 2 g (20 ml)/kg jaettuina annoksina korkeintaan 5 peräkkäisen päivän ajan 4 viikon välein.
- Ylläpitoannos (annos ja annosteluväli) tulee sovittaa yksilöllisen kliinisen vasteen mukaan. Mikäli ensimmäisen 3 kuukauden aikana ei tapahdu paranemista, kokeiltu hoito tulee lopettaa.

Seuraavassa taulukossa on tiivistelmä suositellusta annostuksesta:

Käyttöaihe	Annos	Annostelutiheys
Korvaushoito - primääri immuunipuutos	- Aloitusannos: 0,4–0,8 g/kg - Sen jälkeen: 0,2–0,8 g/kg	3–4 viikon välein IgG-minimipitoisuuden 5–6 g/l saavuttamiseksi
Korvaushoito - sekundaarinen immuunipuutos - synnynnäinen AIDS	0,2–0,4 g/kg 0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein IgG-minimipitoisuuden 5–6 g/l saavuttamiseksi 3–4 viikon välein
Hypogammaglobulinemia (< 4 g/l) allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirron jälkeen	0,2–0,4 g/kg	3–4 viikon välein kunnes IgG-minimipitoisuus on yli 5 g/l
Immunomodulaatio: - primaari immuunitrombosytopenia (ITP)	0,8–1,0 g/kg tai 0,4 g/kg/vrk	1. päivänä ja mahdollisesti uudestaan 3 vuorokauden kuluessa 2–5 vuorokauden ajan
Guillain-Barrén oireyhtymä	0,4 g/kg/vrk	5 vuorokauden ajan
Kawasakin tauti	1,6–2,0 g/kg tai 2,0 g/kg	jaettuina annoksina 2–5 vuorokauden ajan yhdistettynä asetyylisalisyylihappoon yhtenä annoksena yhdistettynä asetyylisalisyylihappoon
Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia	Aloitusannos 2 g/kg Ylläpitoannos	jaettuina annoksina korkeintaan 5 peräkkäisen päivän ajan 4 viikon välein. Annos ja annosteluväli tulee sovittaa yksilöllisen kliinisen vasteen mukaan.

Lasten ja nuorten (0–18-vuotiaiden) annos ei eroa aikuisten annoksesta, koska kaikkien käyttöaiheiden annos on annettu kehon painon mukaan ja annosta säädellään edellä mainittujen sairauksien kliinisten tulosten perusteella.

Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia:

Kokemusta laskimoon annosteltavien immunoglobuliinien käytöstä kroonista tulehduksellista demyelinoivaa polyneuropatiaa sairastavien lasten hoidossa on rajoitetusti. Julkaistut tiedot osoittavat, että laskimoon annettavat immunoglobuliinit ovat yhtä tehokkaita kroonista tulehduksellista demyelinoivaa polyneuropatiaa sairastavien lasten ja aikuisten hoidossa.

Antotapa

Laskimoon.

Octagam 100 mg/ml annetaan infuusiona laskimoon aloitusnopeudella 0,01 ml/kg/ minuutti 30 minuutin ajan. Jos lääkettä siedetään hyvin (ks. kohta 4.4), voidaan annostusnopeutta asteittain nostaa maksimiin 0,12 ml/kg/ minuutti.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys Octagam 100 mg/ml:n vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle (ks. kohta 4.4).

Yliherkkyys ihmisen immunoglobuliineille, erityisesti potilailla, joilla on IgA-vasta-aineita.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tämä lääkevalmiste sisältää maltoosia 90 mg/ml (apuaine). Maltoosi vaikuttaa veren glukoosipitoisuuteen, mikä voi aiheuttaa virheellisen suuria glukoosipitoisuuksia ja sen myötä turhaa insuliinin käyttöä, mikä puolestaan voi johtaa hengenvaaralliseen hypoglykemiaan ja kuolemaan. Lisäksi todellinen hypoglykemia voi jäädä hoitamatta, mikäli sitä ei havaita lainkaan suurelta näyttävien glukoosipitoisuuksien takia (ks. kohta 4.5). Katso lisätietoa akuutista munuaisten vajaatoiminnasta jäljempää.

Jotkin harvinaiset lääkeainehaittavaikutukset voivat liittyä infuusionopeuteen. Kohdassa 4.2 suositeltua infuusionopeutta tulee noudattaa tarkoin. Potilaita tulee seurata huolellisesti infuusion antamisen aikana, jotta mahdolliset oireet havaitaan.

Tiettyjä haittavaikutuksia voi esiintyä enemmän, kun

- infuusionopeus on suuri
- potilas saa ihmisen normaalia immunoglobuliinia ensimmäistä kertaa tai harvoissa tapauksissa kun ihmisen normaalia immunoglobuliinivalmistetta on vaihdettu tai edellisestä infuusiosta on kulunut pitkä aika.

Mahdolliset komplikaatiot voidaan usein välttää varmistamalla, että potilaat:

- eivät ole yliherkkiä ihmisen normaalille immunoglobuliinille, infusoimalla valmiste aluksi hitaasti (0,01–0,02 ml/kg/ minuutti).
- ovat tiiviin valvonnan alaisina, jotta mahdolliset oireet havaitaan infuusion aikana. Haittavaikutusten havaitsemiseksi tulee ensimmäisen infuusion aikana ja tunti infuusion antamisen jälkeen seurata erityisesti sellaisia potilaita, jotka saavat ihmisen normaalia immunoglobuliinia ensimmäistä kertaa, joiden laskimonsisäinen immunoglobuliinivalmiste on vaihdettu Octagam 100 mg/ml:aan tai joiden edellisestä infuusiosta on pitkä aika. Kaikkia muita potilaita on tarkkailtava vähintään 20 minuutin ajan annostelun jälkeen.

Jos haittavaikutuksia esiintyy, infuusionopeutta vähennetään tai infuusio lopetetaan. Tarvittava hoito riippuu haittavaikutuksen luonteesta ja vaikeusasteesta.

Sokin ilmetessä toimitaan tavanomaisten sokin hoito-ohjeiden mukaan.

Immunoglobuliiniannostelu laskimoon edellyttää kaikkien potilaiden kohdalla että

- potilas on riittävästi nesteytetty ennen IVIg-infuusion aloittamista
- virtsaneritystä seurataan
- seerumin kreatiniinipitoisuutta seurataan
- samanaikaista loop-diureettien käyttöä vältetään

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 0,03 mmol (tai 0,69 mg) natriumia millilitraa kohden. Tämä tulee huomioida potilailla, joiden ruokavaliossa tarkkaillaan natriumin saantia.

Yliherkkyys

Todelliset yliherkkyysreaktiot ovat harvinaisia. Niitä voi esiintyä potilailla, joilla on IgA vasta-aineita.

IVIg ei ole tarkoitettu potilaille, joilla on selektiivinen IgA-puutos, ja kyseinen puutos on ainoa huolta aiheuttava poikkeama.

Ihmisen normaali immunoglobuliini voi aiheuttaa joissakin harvoissa tapauksissa verenpaineen laskua, josta seuraa anafylaktinen reaktio, vaikka potilaat olisivat aikaisemmin sietäneet hoitoja ihmisen normaalilla immunoglobuliinilla.

Tromboembolia

Laskimoon annostellun immunoglobuliinin ja tromboembolisten tapahtumien, kuten sydäninfarktin, aivoverenkiertohäiriön (halvaus mukaan lukien), keuhkoembolian ja syvien laskimotromboosien, yhteydestä on kliinisiä todisteita. Yhteyden arvellaan johtuvan veren viskositeetin suhteellisesta lisäyksestä annostellun immunoglobuliinin suuren määrän vuoksi riskipotilailla. Laskimoon annettavan immunoglobuliinin määräämisessä ja käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas on lihava tai hänellä on ennestään tromboosin riskitekijöitä (kuten iäkkyyys, verenpainetauti, diabetes mellitus ja anamneesissa verisuonisairaus tai trombooseja, hankinnainen tai perinnöllinen trombofiliä, pitkäaikainen immobilisaatio, vaikea hypovolemia tai veren viskoosiutta lisäävä sairaus).

Potilaille, joilla on lisääntynyt tromboembolisten haittavaikutusten riski, IVIg-valmisteita pitää infusoida mahdollisimman pienellä nopeudella ja annoksella.

Akuutti munuaisten vajaatoiminta

Akuutteja munuaisten vajaatoimintatapauksia on raportoitu laskimonsisäistä immunoglobuliinihoitoa saavilla potilailla. Useimmissa tapauksissa on paljastunut riskitekijöitä, kuten jo olemassa oleva munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus, hypovolemia, ylipaino, samanaikainen nefrotoksinen lääkitys tai yli 65 vuoden ikä.

Jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee, harkitaan laskimonsisäisen immunoglobuliinin annon lopettamista. Vaikka nämä munuaisten toimintahäiriöitä ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa koskevat raportit ovat liittyneet monien rekisteröityjen iv-immunoglobuliinivalmisteiden käyttöön, jotka ovat sisältäneet useita apuaineita, kuten sakkaroosia, glukoosia ja maltoosia, oli sakkaroosia stabilisaattorina sisältävien valmisteiden osuus kokonaismäärästä epäsuhtaisen suuri. Riskipotilailla pitää harkita sellaisen iv-immunoglobuliinivalmisteen käyttöä, joka ei sisällä tällaisia aineita. Octagam 100 mg/ml sisältää maltoosia (ks. apuaineet edellä).

Jos potilaalla on äkillisen munuaisten vajaatoiminnan riski, immunoglobuliini on syytä annostella laskimoon mahdollisimman hitaasti ja käyttää mahdollisimman pientä annosta.

Aseptinen aivokalvontulehdusoireyhtymä (AMS)

Aseptista aivokalvontulehdusoireyhtymää on raportoitu esiintyvän IVIg-hoidon yhteydessä. IVIg-hoidon keskeytys on lievittänyt AMS:n oireet muutaman päivän kuluessa ilman jälkiseurauksia.

Oireyhtymä alkaa yleensä useita tunteja tai enintään kaksi vuorokautta IVIg-hoidon jälkeen. Aivo-selkäydinnesteen tutkimuksissa havaitaan usein pleosytoosi, jopa useita tuhansia soluja/mm³, pääasiallisesti granulositytteja, sekä kohonneet proteiinitasot jopa useita satoja mg/dl. AMS:ää saattaa esiintyä useammin suuriannoksisen (2 g/kg) IVIg-hoidon yhteydessä.

Hemolyyttinen anemia

IVIg-valmisteet voivat sisältää veriryhmävasta-aineita, jotka voivat kiinnittyä *in vivo* punasolujen pintaan ja aiheuttaa harvoin hemolyysin. Punasoluihin kiinnittyneet immunoglobuliinit voivat aiheuttaa positiivisen tuloksen suorassa antiglobuliinikokeessa (suora Coombsin koe). Hemolyyttinen anemia voi kehittyä IVIg-hoidon jälkeen johtuen punasolujen nopeammasta hajoamisesta ja poistumisesta verenkierrosta. Hemolyysin kehittyminen liittyy seuraaviin riskitekijöihin: suuret IVIg-annokset annettuna kerta-annoksena tai jaettuina annoksina usean päivän ajan; muut veriryhmät kuin ryhmä O; taustalla oleva tulehduksellinen sairaus. Hemolyysiä on havaittu vain harvoin potilailla, jotka saavat korvaushoitoa primääreihin immuunipuutosoireyhtymiin. IVIg-hoitoa saavia potilaita on tarkkailtava kliinisten oireiden ja hemolyysoireiden varalta. (Ks. kohta 4.8)

Vaikutukset serologisten testien tuloksiin

Potilaan vereen passiivisesti siirtyneiden vasta-aineiden ohimenevä lisäys immunoglobuliini-injektion jälkeen saattaa aiheuttaa harhaanjohtavia positiivisia tuloksia serologisessa diagnostiikassa.

Punasoluantigeenien, kuten A, B, ja D, vasta-aineiden passiivinen siirtyminen saattaa häiritä joitakin serologisia punasolujen allovasa-ainemäärittäyksiä, esim. suoraa antiglobuliinimäärittystä (suora antiglobuliinikoe, suora Coombsin koe).

Taudinaiheuttajien siirtyminen

Ihmisen verestä tai plasmasta tehtyjen lääkevalmisteiden välityksellä tapahtuvien tartuntojen torjuntaan käytetään yleensä seuraavia keinoja: luovuttajien valinta, spesifisten infektiomerkkiaineiden seulonta yksittäisistä luovutuseristä ja plasmapooleista sekä virusten tehokas inaktivointi tai eliminointi valmistusvaiheissa. Silti ihmisen verestä tai plasmasta tehtyjä lääkevalmisteita käytettäessä tartunnan vaaraa ei pystytä sulkemaan kokonaan pois. Tämä koskee myös tuntemattomia ja uusia viruksia ja muita taudinaiheuttajia.

Käytettyjen toimenpiteiden katsotaan tehoavan vaipallisiin viruksiin, joita ovat esimerkiksi HIV sekä hepatiitti B ja hepatiitti C-virukset.

Niistä saattaa olla jonkin verran hyötyä myös hepatiitti A -viruksen ja parvovirus B19:n kaltaisia vaipattomia viruksia vastaan.

Kliinisen kokemuksen perusteella näyttää onneksi siltä, etteivät hepatiitti A ja parvovirus B19 siirry immunoglobuliinien välityksellä, ja valmisteiden sisältämät vasta-aineet vaikuttanevat myös merkittävästi sen turvallisuuteen virustartuntojen suhteen.

Aina kun Octagam 100 mg/ml -valmistetta annetaan potilaalle, valmisteiden nimi ja eränumero on syytä kirjata, jotta jälkikäteen pystyttäisiin selvittämään, kuka potilas on saanut mitään valmisteerää.

Verensiirtoon liittyvä akuutti keuhkovaurio (TRALI)

IVIg:llä hoidetuilla potilailla on raportoitu ei-sydänperäistä keuhkoödemaa [verensiirtoon liittyvä akuutti keuhkovaurio (TRALI)], ja siten tätä haittavaikutusta ei voida kokonaan sulkea pois Octagamin kohdalla, vaikka yhtään tapausta ei toistaiseksi ole havaittu Octagamia käytettäessä. TRALille ovat ominaisia vakava hengitysvaikeus, keuhkoödeema, hypoksemia, normaali vasemman kammion toiminta ja kuume, ja se ilmenee tyypillisesti 1–6 tunnin kuluttua verensiirrosta.

(Virheellinen) kohonnut lasko

Potilailla, jotka saavat IVIg-hoitoa, lasko (ESR) voi kohota virheellisesti (ei-tulehdusperäinen nousu).

Verenkierron (tilavuuden) ylikuormitus

Verenkierron (tilavuuden) ylikuormitus voi tapahtua, kun infusoidun IVIg:n (tai minkä tahansa muun veri- tai plasmaperäisen tuotteen) ja muiden samanaikaisten infuusioiden tilavuus aiheuttaa akuutin hypervolemian ja akuutin keuhkoödeeman.

Paikalliset pistoskohdan ihoreaktiot:

Pistoskohdassa on havaittu paikallisia reaktioita, joihin voi kuulua ekstravasaatio, infuusiokohdan eryteema, infuusiokohdan kutina ja näiden kaltaiset oireet.

Pediatriiset potilaat

Pediatria potilaita varten ei ole erityisiä tai ylimääräisiä varoituksia tai varotoimenpiteitä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Infuusiolinja voidaan huuhdella infuusion jälkeen 0,9-prosenttisella suolaliuksella tai 5-prosenttisella dekstroosiliuksella.

Elävät heikennetyt virusrokotteet

Immunoglobuliinin anto saattaa heikentää elävien heikennettyjen virusrokotteiden, kuten tuhkarokko-, vihurirokko-, sikotauti- ja vesirokkorokotteiden, tehoa 6 viikon–3 kuukauden ajaksi. Elävällä heikennetyllä rokotteella voidaan rokottaa, kun Octagamin antamisesta on kulunut kolme kuukautta. Tuhkarokkorokotuksen teho voi heikentyä vuoden ajaksi. Edellä mainitun takia tulee potilailta, joille annetaan tuhkarokkorokotus, tarkistaa heidän vasta-ainetasonsa.

Verensokerin mittaus

Jotkin verensokerin mittausjärjestelmät (kuten glukosidehydrogenaasi pyrrolokinoliinikiniiniin [GDH-PQQ] ja glukosioksidoreduktaasiväriaineeseen perustuvat menetelmät) erehtyvät pitämään Octagam 100 mg/ml:n sisältämää maltoosia (90 mg/ml) glukosina. Tämä voi aiheuttaa virheellisen suuria glukosipitoisuuksia ja sen vuoksi turhaa insuliinin käyttöä, joka voi johtaa hengenvaaralliseen hypoglykemiaan. Toisaalta todellinen hypoglykemia voi jäädä hoitamatta, jos sitä ei suurelta näyttävien glukosipitoisuuksien takia lainkaan havaita. Käytettäessä Octagam 100 mg/ml -valmistetta tai muita maltoosia sisältäviä parenteraalisia valmisteita verensokeri on siksi mitattava glukosille spesifisellä menetelmällä.

Perehdy tarkasti verensokerin mittausjärjestelmän ja myös testiliuskojen tuotetietoihin ja varmista, että järjestelmä sopii käytettäväksi samaan aikaan maltoosia sisältävien parenteraalisten valmisteiden kanssa. Ellet ole varma, ota yhteys mittausjärjestelmän valmistajaan ja selvitä, sopiiko menetelmä käytettäväksi samaan aikaan maltoosia sisältävien parenteraalisten valmisteiden kanssa.

Pediatriiset potilaat

Pediatriisilla potilailla ei havaittu mitään erityisiä tai ylimääräisiä yhteisvaikutuksia.

4.6 Fertiliti, raskaus ja imetys

Raskaus

Koska tämän lääkevalmisteen käyttöä raskaana olevilla ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, sitä tulisi käyttää raskaana olevilla ja imettävillä äideillä vain varovaisuutta noudattaen. IVIg-valmisteiden on osoitettu läpäisevän istukan, erityisesti kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Kliiniset kokemukset immunoglobuliinin käytöstä kuitenkin

osoittavat, ettei se todennäköisesti aiheuta haittaa raskauden etenemiselle, sikiölle tai vastasyntyneelle.

Imetys

Immunoglobuliinit erittyvät äidinmaitoon ja voivat edistää vastasyntyneen suojaamista patogeeneiltä, jotka siirtyvät limakalvokosketuksen kautta.

Hedelmällisyys

Immunoglobuliineista saadut kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole odotettavissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajokyky ja koneiden käyttökyky voivat heikentyä joidenkin Octagam 100 mg/ml -valmisteseen liittyvien mahdollisten haittavaikutusten takia. Hoidon aikana haittavaikutuksia kokevien potilaiden on odotettava haittavaikutusten häviämistä ennen ajamista tai koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutuksia, kuten vilunväristyksiä, päänsärkyä, huimausta, kuumetta, oksentelua, allergisia reaktioita, pahoinvointia, nivelkipua, alhaista verenpainetta ja kohtalaista alaselkääkipua, esiintyy satunnaisesti. Suonensisäisten immunoglobuliinien aiheuttamat reaktiot liittyvät yleensä annokseen ja infuusionopeuteen.

Ihmisen normaalit immunoglobuliinit voivat aiheuttaa äkillistä verenpaineen alenemista ja yksittäisissä tapauksissa anafylaktisen sokin, silloinkin kun potilas ei ole osoittanut yliherkkyyttä aiempien annostelujen yhteydessä.

Ihmisen normaalin immunoglobuliinin käytön yhteydessä on havaittu ohimenevää aseptista aivokalvontulehdusoireyhtymää ja joitakin harvoja ohimeneviä ihoreaktiotapauksia. Potilailla, erityisesti veriryhmien A, B ja AB potilailla, on havaittu ohimeneviä hemolyyttisiä reaktiota. Verensiirtoa vaativa hemolyyttinen anemia voi kehittyä harvoin suuriannoksisen IVIg-hoidon jälkeen (ks. myös kohta 4.4).

Seerumin kreatiinipitoisuuden nousua ja/tai akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on havaittu.

Hyvin harvinaisia: tromboemboliset reaktiot, kuten sydäninfarkti, aivohalvaus, keuhkoembolia ja syvät laskimotromboosit.

Kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkevalmisteita, tartunnan vaaraa ei voida sulkea kokonaan pois. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia ja muita taudinaiheuttajia. Lue lisää taudinaiheuttajien siirtymisestä kohdasta 4.4.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Alla esitetty taulukko on MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen mukainen (elinjärjestelmäluokka ja suositeltu termi).

Esiintymistiheys infuusiota kohti on määritetty seuraavien kriteerien mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukossa esitetyt haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat Octagam-infuusionesteellä tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin (sarakkeet ”Yleinen” ja ”Harvinainen”) sekä Octagam -infuusionesteen kauppaan tulon jälkeen saatuihin kokemuksiin (sarake ”Hyvin harvinainen”).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakaavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA 17.0 -luokittelu	Yleinen ≥ 1/100, 1/10	Harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Hyvin harvinainen < 1/10 000
Veri ja imukudos			hemolyyttinen anemia leukopenia;
Immuunijärjestelmä (ks. kohta 4.4)	yliherkkyys		anafylaktinen sokki; anafylaktinen reaktio; anafylaktoidinen reaktio; angioedeema; kasvojen turvotus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			nesteen kertyminen (pseudo)hyponatremia
Psykkiset häiriöt			sekavuustila agitaatio ahdistuneisuus hermostuneisuus
Hermosto	päänsärky		aivoverisuonitapahtuma (ks. kohta 4.4); aseptinen meningiitti; tajunnan menetys; puhehäiriöt; migreeni; huimaus; tuntoaistin heikentyminen; parestesia valonarkuus; vapina
Silmät			näön heikkeneminen
Sydän			sydäninfarkti (ks. kohta 4.4); angina pectoris; bradykardia; takykardia; palpitaatiot; syanoosi
Verisuonisto			tromboosi (ks. kohta 4.4); verenkierron romahtaminen; perifeerinen verenkiertohäiriö; laskimotulehdus; hypotensio; hypertensio; kalpeus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			hengityshäiriö; keuhkoembolia (ks. kohta 4.4); keuhkoödeema; bronkospasmi;

			hypoksia; dyspnea; yskä
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi		oksentelu; ripuli; vatsakipu
Iho ja ihonalainen kudosis		ekseema	ihon hilseily; urtikaria; ihottuma; erytematoottinen ihottuma; dermatiitti; pruritus; alopesia eryteema
Luusto, lihakset ja sidekudos		selkäkipu	artralgia; myalgia raajojen kipu niskakipu; lihaskouristukset; lihasheikkous; tuki- ja liikuntaelimistön jäykkyys
Munuaiset ja virtsatiet			akuutti munuaishäiriö (ks. kohta 4.4) munuaiskipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume; väsymys; pistokohdan reaktio	vilunväristykset; rintakipu	ödeema; influenssan kaltainen sairaus kuumat aallot; punastelu; palelu; kuumuuden tunne; hyperhidroosi; pahanolontunne rintavaivat; voimattomuus; letargia; polttava tunne;
Tutkimukset			maksan entsyymien lisääntyminen; verensokerimittaus virheellisesti positiivinen (ks. kohta 4.4)

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Katso lisätietoa valikoiduista haittavaikutuksista kohdasta 4.4.

Pediatriiset potilaat

Octagamilla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa useimmat lapsilla havaitut haittavaikutukset luokiteltiin lieviksi, ja useimmat lapset reagoivat yksinkertaisiin toimenpiteisiin, kuten infuusionopeuden vähentämiseen tai infuusion väliaikaiseen keskeyttämiseen. Kaikki haittavaikutukset olivat IVIg-valmisteille tunnettuja. Yleisin pediatriisilla potilailla havaittu haittavaikutus oli päänsärky.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostus voi johtaa liialliseen nestekuormitukseen ja hyperviskositeettiin erityisesti riskipotilailla, joihin kuuluvat iäkkäät potilaat ja sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunoseerumit ja immunoglobuliinit: ihmisen normaali immunoglobuliini, iv

ATC-koodi: J06B A02

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää lähinnä immunoglobuliinia G (IgG), jolla on laaja kirjo vasta-aineita erilaisia tartunnanaiheuttajia vastaan.

Ihmisen normaali immunoglobuliini sisältää saman IgG-vaikutuksen kuin normaaliväestölläkin on.

Se on valmistettu vähintään 1000 luovuttajan plasmapoolista. IgG-alaluokkien jakauma on hyvin lähellä ihmisen normaaliplasman jakaumaa. Riittävät annokset tätä lääkevalmistetta voivat palauttaa epätavallisen alhaiset IgG-arvot normaalitasolle.

Vaikutusmekanismia muissa käyttöaiheissa kuin korvaushoidossa ei ole täysin selvitetty, mutta valmistella on mm. immuunivastetta muuntava vaikutus.

Kliiniset tutkimukset

Octagam 100 mg/ml:n tehokkuudesta ja turvallisuudesta tehdyssä vaiheen III prospektiivisessä, avoimessa monikeskustutkimuksessa tutkittiin potilaita, jotka kärsivät idiopaattisesta (immuunista) trombosytopeenisestä purppurasta (ITP). Octagam 100 mg/ml -valmistetta annettiin infuusiona kahtena perättäisenä päivänä annoksena 1 g/kg/päivä, ja potilaita tarkkailtiin 21 päivää. Seurantakäynti tapahtui 63. päivänä infuusion jälkeen. Hematologisia parametreja tarkasteltiin päivinä 2–7, 14 ja 21.

Analyysissä oli mukana 31 henkilöä; 15 henkilöllä oli krooninen ITP, 15 henkilöllä juuri diagnosoitu sairaus, ja 1 otettiin mukaan tutkimukseen erehdyksessä (hänellä ei ollut ITP:tä), minkä vuoksi hänet jätettiin pois tehokkuusanalyysistä.

Yhteensä 25 henkilöllä (83 %) todettiin kliininen vaste. Juuri diagnoosin saaneiden kohortissa kliininen vaste oli parempi (93 %) kuin kroonisilla ITP-kohorteilla (73 %). Hoitoon vastanneilla verihitaleiden vasteen mediaaniaika oli 2 päivää, ja se vaihteli 1–5 päivään.

24 henkilölle (77 %) Octagam 100 mg/ml:a annettiin suurimmalla sallitulla infuusionopeudella 0,06 ml/kg/min. Protokollan muuttamisen jälkeen kaksi mainitun analyysin henkilöä sai tuotetta nopeudella 0,08 ml/kg/min, millä ei kummassakaan tapauksessa ollut vaikutusta. Jatkossa tässä

meneillään olevassa tutkimuksessa 22 henkilöä on hoidettu suurimmalla sallitulla infuusionopeudella 0,12 ml/kg/min.

62 infuusiosta 9:ssä (14,5 %) todettiin hoitoon liittyvä infuusiosta johtuva haittavaikutus. Yleisin lääkeaineesta johtuva haittavaikutus oli päänsärky, sen jälkeen takykardia ja kuume. Tutkimuslääkkeeseen liittyviä hemolyysitapauksia ei ollut. Infuusioon liittyvää intoleranssia lievittävää esihoidtoa ei annettu.

Krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia

Retrospektiivinen tutkimus sisälsi tietoja 46 potilaasta, joilla on krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia ja joita oli hoidettu Octagam 50 mg/ml -valmisteella. Vaikuttavuusanalyysi sisälsi 24 potilasta, joista 11 ei ollut saanut hoitoa (ryhmä 1) ja 13 potilasta, jotka eivät olleet saaneet immunoglobuliineja 12 viikkoon ennen kuin Octagam 50 mg/ml -valmisteella -hoidon aloittamista (ryhmä 2). Ryhmä 3 sisälsi 13 muuta potilasta, joita oli esihoidettu immunoglobuliineilla (immunoglobuliinit annettu 12 viikkoa ennen Octagam 50 mg/ml -valmisteen antamisen aloittamista). Hoito katsottiin tehokkaaksi mikäli ONLS-arvo (Overall Neuropathy Limitations Scale, neuropaattisten rajoitusten kokonaismittari) pieneni vähintään yhdellä pisteellä 4 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Ryhmissä 1 ja 2 pisteytys pieneni huomattavasti 41,7 prosentilla potilaista ($p = 0,02$). Vain 3:lla potilaalla 13:sta (23,08 %) ryhmässä 3 (esihoidettu IVIg:llä) ONLS parani; 10 potilaan tila pysyi ennallaan. ONLS:n ei odotettu paranevan merkittävästi potilailla, jotka olivat saaneet IVIg-esihoidtoa.

Tutkittujen potilaiden keski-ikä oli 65 vuotta, joka on korkeampi kuin muissa kroonista tulehduksellista demyelinoivaa polyneuropatiaa käsitävissä tutkimuksissa. Yli 65-vuotiailla potilailla vasteosuus oli pienempi kuin nuoremmilla potilailla. Tämä vastaa julkaistuja tietoja.

Pediatriset potilaat

Pediatrisille potilaille ei suoritettu erityisiä tutkimuksia Octagam 100 mg/ml -valmisteella.

Octagam 50 mg/ml -valmisteella tehtiin kuitenkin prospektiivinen, avoin vaiheen III monikeskustutkimus 17 lapselle/nuorelle (mediaani-ikä 14,0 vuotta, ikäjakauma 10,5–16,8), jotka kärsivät primaareista immuunipuutoksista. Potilaita hoidettiin 6 kuukauden ajan. Kliininen tehokkuus oli tyydyttävä, sillä infektiio- ja kuumepäivien sekä koulupoissaolojen määrä oli alhainen ja infektiotyypit ja vakavuus olivat vastaavia kuin normaalilla väestöllä. Vakavia, sairaalahoitoa vaativia infektiota ei havaittu. Huomionarvoista on myös se, että infektioiden määrä oli alhaisempi, kun IgG:n plasmatasot pidettiin noin tasolla 6 g/l kuin jos IgG:n plasmatasot olivat noin 4 g/l.

5.2 Farmakokineetiikka

Laskimoon annetun infuusion jälkeen ihmisen normaali immunoglobuliini on heti biologisesti täysin käytettävissä verenkierrossa. Se jakaantuu suhteellisen nopeasti plasman ja ekstravaskulaaritalan kesken. Tasapaino intra- ja ekstravaskulaaritalan välillä saavutetaan noin 3–5 päivän kuluessa.

Ihmisen normaalin immunoglobuliinin puoliintumisaika on 26–41 vuorokautta immuunivajeesta kärsivillä potilailla mitattuna. Erityisesti primäärin immuunipuutostilan hoidossa puoliintumisajat vaihtelevat potilaskohtaisesti. Immuunivajeesta kärsiville potilaille ei ole tehty varsinaisia farmakokineettisiä tutkimuksia Octagam 100 mg/ml infuusionesteellä.

Immunoglobuliini ja IgG-kompleksit hajoavat retikuloendoteeliaalijärjestelmän soluissa.

Pediatriset potilaat

Pediatrisille potilaille ei suoritettu erityisiä tutkimuksia Octagam 100 mg/ml -valmisteella.

Octagam 50 mg/ml -valmisteella tehtiin kuitenkin prospektiivinen, avoin vaiheen III monikeskustutkimus 17 lapselle/nuorelle (mediaani-ikä 14,0 vuotta, ikäjakauma 10,5–16,8), jotka kärsivät primaareista immuunipuutoksista. Potilaita hoidettiin 6 kuukauden ajan.

Hoidon aikana keskimääräinen C_{max} vakaassa tilassa oli $11,1 \pm 1,9$ g/l; keskimääräinen pohjataso oli $6,2 \pm 1,8$ g/l. Kokonais-IgG:n terminaalin puoliintumisaika oli 36 ± 11 päivää ja mediaani 34 päivää. Annetun IgG:n kokonaismäärä oli $3,7 \pm 1,4$ l ja kokonaispuhdistuma $0,07 \pm 0,02$ l/päivä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Immunoglobuliinit ovat ihmiskehon normaaleja aineosia. Eläimille tehtävät toistuvan annoksen toksisuus-, genotoksisuus- ja lisääntymistoksisuuskokeet eivät ole mahdollisia heterologisia proteiineja vastaan muodostuvien vasta-aineiden syntymisen ja niiden häiritsevän vaikutuksen takia. Valmisteen kliinisessä käytössä ei ole tullut esiin, että immunoglobuliineilla olisi syöpäkasvaimia tai mutaatioita aiheuttavaa vaikutusta, joten kokeellisia tutkimuksia eläimille ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maltoosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.
Pidä sisäpakkauksen ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Valmiste voidaan ottaa jääkaapista enintään 9 kuukauden yhtäjaksoiseksi ajaksi alle 25 °C lämpötilaan (viimeinen käyttöpäivämäärä ei saa ylittyä). Jakson loputtua valmistetta ei saa laittaa takaisin jääkaappiin vaan se on hävitettävä. Valmisteen ulkopakkaukseen tulee merkitä päivämäärä, jolloin se on otettu jääkaapista.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkauskoot:

2 g	/	20 ml
5 g	/	50 ml
6 g	/	60 ml
10 g	/	100 ml
20 g	/	200 ml
3 x 10 g	/	3 x 100 ml
3 x 20 g	/	3 x 200 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.
20 ml liuosta 30 ml:n injektio-pullossa.

50 ml liuosta 70 ml:n pullossa.
60 ml liuosta 70 ml:n pullossa.
100 ml liuosta 100 ml:n pullossa.
200 ml liuosta 250 ml:n pullossa.

Injektionipullot/pullot on valmistettu tyyppin II lasista ja ne on suljettu kumitulpalla (bromobutyyliä).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmiste on lämmitettävä huoneen- tai kehonlämpöiseksi ennen käyttöä.
Liuoksen on oltava kirkasta tai hieman opaaliin vivahtavaa ja väritöntä tai hieman kellertävää.
Älä käytä liuosta, jos se on sameaa tai siinä on sakkaa.
Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.
Bakteerikontaminaation riskin vuoksi jäljelle jäävä liuos on hävitettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Octapharma AB
112 75 Stockholm
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

27250

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.10.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.5.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.02.2018